



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 265 759 A3

4(51) C 07 D 223/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESSEN

(21)	WP C 07 D / 303 094 8	(22)	25.05.87	(45)	15.03.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD
(72)	Niegel, Harald, Dr. Dipl.-Chem.; Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Czernotzky, Klaus, Dipl.-Chem.; Dethloff, Peter, Dipl.-Chem.; Nauwald, Gunter, Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin
------	--

(55) 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin, 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin, Dimethylformamid, Amidierungsmittel, Tensid, Psychopharmakon

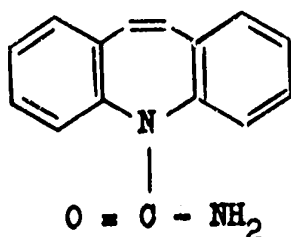
(57) Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin, wobei 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin in Dimethylformamid oder Dimethylformamid enthaltenden indifferenten Lösungsmitteln in Gegenwart eines Tensides mit einem Amidierungsmittel umgesetzt wird. Das Zielprodukt ist eine wertvolle pharmazeutische Substanz, die als Psychopharmakon Anwendung findet.

Patentansprüche:

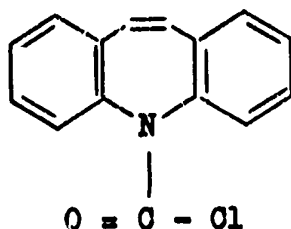
1. Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz-[b,f]azepin durch Umsetzung von 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin mit einem Amidierungsmittel in einem indifferenten Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin in einer homogenen Phase, bestehend aus Dimethylformamid oder aus Formamid oder einer dieser Stoffe im Gemisch mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff bzw. einem niederen aliphatischen Ester, mit einem Amidierungsmittel in Gegenwart eines Tensides umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Amidierung bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, vorzugsweise zwischen 40 und 60°C, durchführt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß anionogene bzw. nichtionogene Tenside oder deren Gemische in Mengen von 0,01 bis 10 Ma.-% eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß als anionogene Tenside Alkyl-, Aryl- oder Aralkylsulfonate bzw. -sulfate und als nichtionogene Tenside oxethylierte Alkylphenole oder Fettalkohole mit 7 bis 15 Mol Ethylenoxid eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das Reaktionsgemisch mit Aktivkohle und wenig Wasser versetzt, filtriert und durch Zugabe von Wasser das Zielprodukt ausfällt und aufarbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte aromatische Kohlenwasserstoffe einsetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Ester einer aliphatischen Carbonsäure mit 1 bis 3 C-Atomen mit einem aliphatischen Alkohol mit 1 bis 5 C-Atomen einsetzt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Amidierungsmittel Ammoniak in gasförmiger oder wäßriger Form oder als leicht spaltbares Salz einer anorganischen Säure einsetzt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 2 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das gasförmige Amidierungsmittel kontinuierlich zugibt.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin im Lösungsmittel im Verhältnis 1:1 bis 1:5 suspendiert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein technisch realisierbares Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin der Formel



ausgehend vom 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin der Formel



durch Umsetzung mit Ammoniak in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels.

Die Verbindung I ist ein wertvolles Pharmakon für die Humanmedizin, findet bei der Behandlung epileptischer und psychischer Erkrankungen Anwendung und ist unter dem Freinamen Carbamazepin im Handel.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der internationalen Patentliteratur ist eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung von I bekannt. Eine Übersicht geben A. Kleemann und J. Engel, Pharmazeutische Wirkstoffe, 2. Auflage, Band 5, S. 144-145, G. Thieme Verlag, 1982. Ökonomische Verfahren gehen ausschließlich von der Verbindung II aus. Dabei wird II in einem organischen Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert und mit wäßrigem bzw. gasförmigem Ammoniak umgesetzt.

In den DE-PS 1 001 271, DD-PS 8 119 und CH-PS 366 541 ist die Umsetzung von II in Alkoholen beschrieben.

In der DD-PS 126 329 ist die Umsetzung in heterogenen Gemischen wie z. B. Estern, höheren Alkoholen, mehrwertigen Alkoholen und Halbethern beschrieben. Arbeitet man in heterogenem System, wie aus der DD-PS 126 329 bekannt ist, entsteht I nicht wie angegeben im Beispiel 2 in 88%iger Ausbeute und sehr reiner Form.

Butylacetat ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen kein indifferentes Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel. Durch die alkalischen Bedingungen bei der Amidierung entsteht stets durch Verseifung Butanol, das unter diesen Bedingungen den Butylester von II ergibt. Dieses Produkt ist wertlos und auf Grund seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften schlecht vom Zielprodukt I abzutrennen.

Gleiches trifft für die Verfahren nach der CH-PS 366 541 mit Ethanol als Lösungsmittel und der DD-PS 82 719 bzw. 102 150 mit Methanol als Lösungsmittel zu. Die Bildung der Ester, ausgehend von II, kann nicht unterbunden werden. Bei der Amidierung mit Ammoniak in gasförmiger bzw. wäßriger Form bzw. mit Ammoniumsalzen sind Alkohole nicht indifferent. Auch die in der DD-PS 82 719 vorgeschlagene Variante, II in Alkoholen mit NH_3 im Autoklaven zu I umzusetzen, ergibt stets die unerwünschten Ester.

Da auf Grund der Herstellung von II bereits viele Nebenprodukte enthalten sein können, so u. a. die 10- bzw. 10- und 11-substituierten Bromderivate von II, wird der notwendige Reinigungsaufwand zur Gewinnung eines Finalproduktes in hoher Reinheit und mit hohem Gebrauchswert ökonomisch unrentabel und dazu sehr arbeitsintensiv.

I nach dem Verfahren der DD-PS 133 052 herzustellen, wobei bereits das Zwischenprodukt II in einer sehr reinen Form erhalten wird, behebt letztlich die unerwünschte Esterbildung nicht.

Ein weiterer Nachteil, der in der DD-PS 102 150 und in der CH-PS 366 541 angegeben wird, ist die relativ lange Reaktionszeit und die große Lösungsmittelmenge. Für technisch realisierte Verfahren und ganz besonders im Hinblick auf eine optimale Apparetausnutzung sind Verdünnungsverhältnisse von 1 Teil I zu 10 bis 12 Teilen Lösungsmitteln unwirtschaftlich.

Einengvorgänge sind unbedingt notwendig, die I einer thermischen Belastung unterwerfen und somit ebenfalls unerwünschte Nebenprodukte hervorrufen.

Weiterhin ist ein Arbeiten in Alkoholen durch Einleiten von NH_3 bei Siedetemperatur ungünstig, da dadurch größere Mengen von NH_3 auf Grund der schlechten Absorption von Ammoniak in Alkoholen absorbiert werden müssen. Ein erhöhter Aufwand mit gleichzeitig verstärkter Umweltbelastung ist die Folge.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht im Auffinden von optimalen und technisch leicht zu realisierenden Verfahrensbedingungen für die Umsetzung von II zu I.

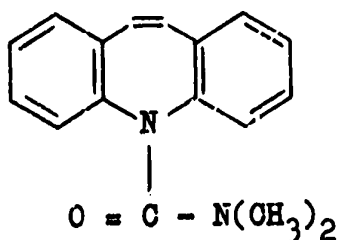
Durch den Einsatz eines geeigneten Lösungsmittels sollen vor allem die Bildung von Estern und anderen Nebenprodukten vermieden werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin I aus 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin II in einem indifferenten Lösungsmittel in verbesserter Ausbeute und Qualität durchzuführen. Weiterhin sollen Bedingungen gefunden werden, die es ermöglichen, die Reaktionszeit optimal zu gestalten, die Kesselauslastung zu erhöhen und die Belastung mit Abprodukten durch übermäßige Emission von NH_3 zu minimieren.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]-azepin II in einem indifferenten Lösungsmittel, bestehend aus Dimethylformamid oder Formamid oder einem Gemisch aus Dimethylformamid oder Formamid mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff, der gegebenenfalls substituiert ist, bzw. einem Ester einer niederen aliphatischen Carbonsäure mit 1 bis 3 C-Atomen mit einem niederen aliphatischen Alkohol mit 1 bis 5 C-Atomen, mit Ammoniak in gasförmiger oder wäßriger Form oder einem leicht spaltbaren Ammoniumsalz anorganischer Natur in Gegenwart eines Tensides zur Reaktion bringt.

Völlig überraschend und nicht zu erwarten ist, daß der Einsatz von Dimethylformamid bzw. von Gemischen aus Dimethylformamid und einem gegebenenfalls substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Ester unter den gewählten Bedingungen kein Dimethylamid



III

von II ergibt.

Weiterhin überraschend ist, daß bei einem Zusatz eines Tensides im genannten Lösungsmittel bzw. in Lösungsmittelgemischen eine Verbesserung der Amidierung erfolgt.

Diese Variante bietet gegenüber den herkömmlichen Varianten den Vorteil, sehr konzentriert fahren zu können und eine sehr große Kesselauslastung zu erreichen. Weiterhin bietet diese Variante in Dimethylformamid bzw. in Gemischen mit diesem die Möglichkeit, durch anschließende Kohlhung und Filtration ein sehr reines Rohprodukt von I zu erhalten, das durch einmalige Umkristallisation in einem niederen aliphatischen Alkohol bzw. Keton ein sehr reines Finalprodukt ergibt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Aktivkohlebehandlung erfolgt entweder durch Kristallisation oder durch Zugabe von Wasser.

In beiden Fällen erhält man I als Rohprodukt von sehr hoher Ausbeute und Qualität.

Erfindungsgemäß arbeitet man so, daß man II in Dimethylformamid oder Formamid oder in Gemischen aus Dimethylformamid oder Formamid mit einem gegebenenfalls substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff bzw. einem Ester in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:5 löst bzw. suspendiert, dem Gemisch 0,01 bis 10 Ma.-% eines Tensides anionogener bzw. nichtionogener Art zugibt und bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, vorzugsweise zwischen 40 und 60°C, das Amidierungsmittel zugibt. Flüssige bzw. feste Amidierungsmittel können auf einmal bzw. portionsweise oder auch kontinuierlich zugegeben, gasförmige kontinuierlich eingeleitet werden.

Bei der Zugabe sollte der angegebene Temperaturbereich nicht überschritten werden, 1 bis 3 Stunden nachgerührt und das Rohprodukt durch Abkühlen kristallisiert oder durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden.

Als Tenside eignen sich besonders Alkyl-, Aryl- oder Aralkylsulfonate bzw. -sulfate oder oxethylierte Alkylphenole bzw. Fettsäuren mit 7 bis 15 Mol Ethylenoxid.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, in reinem Dimethylformamid zu arbeiten. Dazu löst man II in einem Verhältnis von 1:1, erwärmt auf 40 bis 60°C, gibt ein nichtionogenes Tensid in Mengen von 0,01 bis 10% zu und gibt Ammoniakwasser kontinuierlich bzw. das Ammoniumsalz portionsweise hinzu. Eine Temperatur von 40 bis 60°C soll eingehalten und nach beendeter Zugabe 1 Stunde nachgerührt werden, wobei man anschließend einen pH-Wert von 7 mit einer Säure einstellt. Aktivkohle und 0,3 Teile Wasser, bezogen auf 1 Teil Dimethylformamid, zugibt und filtriert. Nach der Filtration gibt man nochmals Wasser bis zur vollständigen Fällung zu, rührt nach und saugt ab. Eine nochmalige Umkristallisation in Methanol ergibt I in vorzüglicher Ausbeute und Reinheit.

Der Erfolg beim Einsatz von Dimethylformamid bzw. Dimethylformamid-Gemischen mit aromatischen Kohlenwasserstoffen oder niederen aliphatischen Estern bei der Amidierung in Gegenwart eines Tensides war nicht vorauszusehen, da Dimethylformamid in alkalischem Milieu leicht Dimethylamin abspaltet, was jedoch in der durch die Erfindungsbeschreibung dargelegten Variante in überraschender Weise nicht erfolgt.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne diese darauf zu beschränken.

Beispiel 1

256 g 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin werden in
500 ml Dimethylformamid gelöst. Nun gibt man
1 g eines mit 9 Mol Ethylenoxid oxethylierten Nonylphenols hinzu und tropft bei 40 bis 60°C
300 ml NH₄OH (25%ig) so zu, daß die Temperatur in diesem Bereich bleibt.
Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei 40 bis 60°C nach, gibt
5 g Aktivkohle und
100 ml Wasser hinzu. Es wird gut verrührt, mit HCl ein pH von 7 eingestellt und filtriert.
Das nahezu farblose Filtrat wird unter Rühren nochmals mit
400 ml Wasser versetzt, 30 Minuten verrührt und abgesaugt. Das Rohprodukt wird mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 225 g I Δ 95 % der Theorie.
Analytische Kontrolle:
DC: Laufmittel: Toluol, Methanol
Detektion auf Ausgangsverbindung mittels 4-(p-Nitrobenzyl)-pyridin
100 % Zielprodukt I, keine Ausgangsverbindung II.
Fp.: 191–192°C.

Beispiel 2

256 g 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin werden in
200 ml Dimethylformamid und
100 ml Chlorbenzol gelöst.
Weiter wird wie in Beispiel 1 gearbeitet.
Ausbeute: 224 g I Δ 94,5 % der Theorie.
Analytische Kontrolle:
DC: Laufmittel: Toluol, Methanol, NH₄OH
100 % Zielprodukt I.
Fp.: 191–192°C.

Beispiel 3

Man arbeitet wie im Beispiel 1, nur verwendet man statt 500 ml Dimethylformamid ein Gemisch von
250 ml Dimethylformamid und
100 ml Butylacetat.
Ausbeute: 226 g I Δ 95,5 % der Theorie.

Analytische Kontrolle:
DC: Laufmittel: Toluol, Methanol
100 % Zielprodukt I.
Fp.: 191–192 °C.

Beispiel 4

Man arbeitet nach Beispiel 1, nur verwendet man statt 500 ml Dimethylformamid ein Gemisch von
200 ml Toluol und
100 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 225 g I Δ 95 % der Theorie.
DC: Laufmittel: Toluol, Methanol
100 % Zielprodukt I.
Fp.: 191–192 °C.

Beispiel 5

256 g 5-Chlorcarboxyl-5 H-dibenz[b,f]azepin werden in
250 ml Dimethylformamid und
50 ml Butylacetat gelöst. Zu der Mischung gibt man
1 g Alkylsulfonat der Kettenlänge C 12 bis 16 und rührt bei Raumtemperatur. Nun gibt man portionsweise
500 g Ammoniumcarbonat hinzu und prüft ständig den pH-Wert. Dieser muß zwischen 9 und 11 liegen. Wenn nicht, muß mit etwas Ammoniak dieser Bereich eingestellt werden. Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei 80 °C, gibt
150 ml Wasser hinzu, versetzt mit
5 g Aktivkohle und saugt ab.
Unter Rühren tropft man nochmals
250 ml Wasser zu, wobei alles Carbamazepin ausfällt, saugt ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet.
Ausbeute: 223 g I Δ 95,5 % der Theorie.
Analytische Kontrolle:
DC: Laufmittel: Toluol, Methanol
100 % Zielprodukt I.
Fp.: 191–192 °C.

Beispiel 6

256 g 5-Chlorcarboxyl-5 H-dibenz[b,f]azepin werden in
1 000 ml Formamid gelöst. Nun gibt man
1 g eines mit 9 Mol Ethylenoxid oxethylierten Nonylphenols hinzu und tropft bei 40 bis 60 °C
300 ml NH₄OH (25%ig) so zu, daß die Temperatur in diesem Bereich bleibt.
Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei 40 bis 60 °C nach, gibt
5 g Aktivkohle und
100 ml Wasser hinzu. Es wird gut verrührt, mit HCl ein pH von 7 eingestellt und auf 80 bis 90 °C erhitzt, danach filtriert.
Das farblose Filtrat wird abgekühlt und gerührt, wobei das Endprodukt auskristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 227 g I Δ 96 % der Theorie.
Analytische Kontrolle:
DC: Laufmittel: Toluol, Methanol
Detektion auf Ausgangsverbindung mittels 4-(p-Nitrobenzyl)-pyridin.
100 % Zielprodukt I, keine Ausgangsverbindung II.
Fp.: 191–192 °C.

Beispiel 7

Die Verfahrensweise entspricht dem Beispiel 6. Zum Einsatz gelangt als Lösungsmittel ein Gemisch, bestehend aus
800 ml Formamid und
200 ml Chlorbenzol.
Ausbeute: 225 g I Δ 95 % der Theorie.
Analytische Kontrolle:
DC: Kontrolle wie bei Beispiel 6.
100 % Zielprodukt I, keine Ausgangsverbindung II.
Fp.: 191–192 °C.

Beispiel 8

Die Verfahrensweise entspricht dem Beispiel 6. Zum Einsatz gelangt als Lösungsmittel ein Gemisch, bestehend aus
750 ml Formamid und
250 ml Butylacetat.
Ausbeute: 224 g I Δ 94,5 % der Theorie.
Analytische Kontrolle:
DC: Kontrolle wie bei Beispiel 6.
100 % Zielprodukt I, keine Ausgangsverbindung II.
Fp.: 191–192 °C.

Beispiel 9

Die Verfahrensweise entspricht dem Beispiel 6. Zum Einsatz gelangt als Lösungsmittel ein Gemisch, bestehend aus
800 ml Formamid und
150 ml Toluol.

Ausbeute: 225 g Δ 95 % der Theorie.

Analytische Kontrolle:

DC: Kontrolle wie bei Beispiel 6.

100 % Zielprodukt I, keine Ausgangsverbindung II.

Fp: 191–192 °C.